(AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK BASEL.
VORSTEHER: PROFESSOR R. STAEHELIN)

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 27 1930

ÜBER DIE TAKATA-ARA-REAKTION IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

ROBERT NICOLE
BASEL

1929
VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor R. Staehelin
7. Februar 1929

Sonderabdruck aus der „Zeitschrift für klinische Medizin", Band 110, Heft 1.
1929. Berlin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uberdietakataara0000robe

In einer früheren Mitteilung[1] wurde über günstige Resultate mit der von *Takata* und *Ara*[2] angegebenen Kolloidreaktion im Liquor berichtet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Reaktion an 40 neuen Fällen ausgeführt und im zweiten Teil Versuche angestellt, die dem Wesen der Reaktion näher zu kommen suchen.

I. Klinischer Teil.

Auf Grund der in der früheren Mitteilung angegebenen Fälle wurde die Methode als brauchbar erachtet, weil:

1. Normal und pathologisch scharf getrennt werden.

2. Für metaluetische Erkrankungen einerseits und für entzündliche, vor allem meningitische Erkrankungen andererseits ein besonderer Kurventypus besteht, ähnlich wie bei der Goldsolreaktion von *Lange*[3]. Diese Eigenschaft hebt ihren diagnostischen Wert über denjenigen der einfachen Eiweißreaktionen von *Pándy*, *Nonne*, *Ross-Jones*[4] und *Weichbrodt*[5], denen sie in bezug auf Empfindlichkeit mindestens gleichkommt.

3. Sie bei ähnlicher diagnostischer Ausbeute, wie sie die Goldsolreaktion ergibt, methodisch einfach ist.

---

[1] *R. Nicole*, Z. klin. Med. **106**, Teil 1/2 (1927). Daselbst ist auch die Methodik, die Auswertung und die Beschreibung der Kurventypen mitgeteilt.

[2] *M. Takata* und *K. Ara*, Über eine neue kolloidchemische Liquorreaktion und ihre praktischen Ergebnisse. Tokyo (in deutscher Sprache).

[3] *C. Lange*, Berl. klin. Wschr. **49**, 897 (1912).

[4] Brit. med. J. **1909**.

[5] Z. Neur. **40**, 349 (1917).

Es wurde auch festgestellt, daß die *Takata-Ara*-Reaktion der *Wassermann*-Reaktion nicht parallel geht. Wohl fiel die neue Probe bei allen luetischen Cerebrospinalflüssigkeiten positiv aus, selbst in zwei *Wassermann*-negativen Fällen von pathologisch-anatomisch gesicherter Paralyse. Positiver Ausfall wurde aber auch bei einigen nicht syphilitischen organischen Hirnaffektionen beobachtet, so daß aus dem positiven Ergebnis des metaluetischen Typs der *Takata-Ara*-Reaktion noch nicht die Diagnose auf Lues gestellt werden kann.

Von 278 Fällen erhielten *Jakobsthal* und *Joel*[1] in 92,1% Übereinstimmung mit dem übrigen Reaktionsspektrum, in 3,9% der Fälle divergierte die neue Kolloidreaktion von der *Wassermann*schen Probe, indem in den einen Liquoren diese, in den anderen jene Reaktion sich als schärfer erwies. Bei einer Reihe von Fällen mit nicht luetischen organischen Hirnaffektionen (Urämie, Hirntumor) erhielten auch diese Autoren positive *Takata*-Reaktion.

Die diagnostische Bedeutung der *Takata-Ara*-Reaktion ist durch die 40 Fälle der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit den Resultaten der früheren Mitteilung bestätigt worden.

Zur Technik der Auswertung der Reaktion ist noch nachzutragen, daß die Unterscheidung eines metaluetischen Typs, charakterisiert durch Kolloidausflockung ohne Farbänderung, von einem meningitischen Typ, charakterisiert durch Rotverfärbung ohne Flockung, in praxi nicht so scharf verwirklicht ist. Vielmehr *kann* auch eine starke metaluetische Reaktion im ersten Gläschen Verfärbung bis Rotviolett aufweisen; andererseits findet sich in der Mehrzahl der Meningitiskurven eine schwächere Flockungszacke, die meist im zweiten oder dritten Röhrchen auftritt. Es wurde daher nur eine deutliche Rotfärbung als positiver meningitischer Typus bezeichnet, andererseits nur eine solche Flockung als positiver paralytischer Typus, die schon im ersten Röhrchen beginnt.

Ferner ist hervorzuheben, daß die Benennungen „meningitischer" und „paralytischer" oder „metaluetischer" Typus eigentlich zu eng gefaßt sind und darum mißverstanden werden könnten. Die *Takata-Ara-Reaktion* ist, *streng genommen, weder für Metalues noch für Meningitis spezifisch*, wie übrigens alle anderen Liquorreaktionen ev. mit Ausnahme der Komplementablenkung von *Wassermann*. Wie schon *Takata* und *Ara* bemerken, führen alle exsudativ-transsudativen Prozesse in den Hirnhäuten zur „meningitischen" Reaktion, andererseits ist der „metaluetische" Typus nur das charakteristische Beispiel für einen degenerativ-alterativen Prozeß. Da aber Paralyse und Meningitis die Kurventypen in reinster Form liefern, so dürfen diese Benennungen beibehalten werden.

[1] *E. Jakobsthal* und *M. Joel*, Klin. Wschr. **6**, 40 (1896).

Tabelle 1. *Vergleichende Zusammenstellung aller Liquorreaktionen bei normalem und pathologischem Liquor.*

Fall	Name	Diagnose (P = pathol.-anatom.)	Blut-beimengung	Druck in cm H_2O (liegend)	Zellen in cm^3	Wassermann-reaktion		Eiweißreaktionen[1] nach				*Takata-Ara*-Reaktion	
						im Blut	im Liquor	*Pándy*	*Nonne*	*Ross-Jones*	*Weich-brodt*	Paral. Typ.[2]	Men. Typ.[3]
		Normal											
39	G. T.	Unfallneurose	–	12	1	–	–	–	–	–	–	–	–
40	S. P.	Beinfraktur	–	normal	1/3	–	–	±	–	–	–	–	–
41	Sch. R.	Funktionelle Schwäche	–	11	3	±	–	+	–	–	–	–	–
42	St.	Senile Demenz	–	normal	1	–	–	–	–	–	–	–	–
43	E.	Neurose	–	13	0	–	–	–	–	–	–	–	–
44	S.	Rausch	–	17	4	–	–	–	–	–	–	–	–
		Metalues											
45	M. J.	P.: Tabes dorsalis, Hirncarcinomatose, Aneurysma	–	18	26	++	+++	+++	++	++	+++	++	±
46	E. J.	P.: Tabes dorsalis	+	21	5	+++	–	+	±	+	+	±	–
47	Sch. E.	Taboparalyse	+	15	21	++	+++	+++	+	++	++	+++	±
48	W. F.	Taboparalyse incip.	spur xanth.	25	8	–	++	+	+	+	+	+	–
49	F. R.	Tabes dorsalis	–	?	17	+++	+++	+	+	+	+++	++++	–
50	M. G.	P.: Tabes dorsalis Mesaortitis luet.	leicht gelblich	30	1	+++	–	+	+	+	±	±	–
		Meningitis											
51	M. J.	Eitrige Meningitis op.	gelblich	35	153	–	–	++	+	+	+	–	++++
52	Fr. L.	P.: Meningitis tbc. mit Mischinfektion	trüb	75	500	–	–	+++	+++	+++	++	–	+
53	K. R.	P.: Meningitis tbc.	–	37	>500	–	–	++++	++	++	++	–	++
54a	B.	Meningitis epidem.	gelblich	?	2320	–	–	+++	++	+++	++	–	++
54b	„	„ 2. Punktion	spur xanth.	23	800	–	–	++++	+++	+++	+++	–	++++
55	G. G.	P.: Meningitis tbc.	–	33	460	–	–	+++	++	+++	++	–	++
56	Z. P.	P.: Meningitis tbc.	opal	56	442	–	–	++	+++	+	+++	–	+++
		Sonstige Affektionen d. Zentralnervensystems											
57	L. P.	P.: Pachymening. hämorrh.	+++	34	52	–	–	+++	+	+	+++	+	++++

58 b	Fr.	P.; Hirnabceß, 2. Punktion . . .	–	?	26	–	–	++	+	++	+	++	++
59	T. H.	Lumbago rheum. „geheilte" Tabes	+	18	5	–	–	+	±	+	–	(∓)	–
60	P. F.	Encephalitis	–	13	49	–	–	±	∓	∓	–	+	–
61	H. E.	P.: Tumor cerebri	–	32	3	–	–	+++	+	++	++	++	–
62	H. K.	posttraumat. Epilepsie	–	17	1	–	–	–	–	–	–	–	–
63	F. K.	P.: Ventrikelblutung	xanth.	17	99	–	–	+++	+	++	+	–	++
64	R. J.	P.: Ventrikelblutung	++++	45	?	–	?	+++++	++++	++++	++++	–	++++
65	B. L.	P.: Encephalitis chron. Mesaortitis luet.	spur xanth.	6	0	–	–	++	+	++	+	++	–
66	B. S.	Fieberdelirium bei Lungen — TBC.	–	?	0	–	–	∓	–	–	–	–	–
67	H. L.	Multiple Sklerose	+	23	3	–	von 0,8 an +	–	–	–	–	–	–
68	A. L.	P.: Hirnödem (klin. Stat. epilepticus).	xanth.	60	4	–	von 0,8 an +	–	–	–	+	++	+
69	D. E.	Stat. epilepticus	–	?	4	–	–	–	–	–	–	–	–
70	Sch.	P.: Hirnabsceß	+	26	8	?	?	+	±	±	∓	–	–
71	J. N.	P.: Sinusthrombose	Fibringerinnsel	45	229	–	–	++	+	+	++	+	++
72	St. J.	Rückenmarkstumor. Probelaminektomie.	–	12	9	–	–	++	∓	+	+	–	+++
73	G. H.	Tumor cerebri	–	?	1	–	–	–	–	–	–	–	–
74	G. L.	Santoninintoxikation Meningismus	(+)	12	7	–	–	+	+	–	+	±	–
75	F. R.	Poliomyelitis acuta	–	?	170	–	±	±	∓	–	±	++	+
76	F. J.	Epilepsie	–	16	9	–	–	–	–	–	–	–	–
77	Sch. E.	Urämie	spur xanth.	14	3	–	–	+	+	+	+	–	++
78	C. P.	Meningismus bei Ischias	–	24	2	–	–	±	–	–	–	∓	∓

[1] ∓ = fraglich,
± = spur opal,
\+ = opal,
++ = leichte Trübung,
+++ = starke „ ,
++++ = milchige „ ,
+++++ = Niederschlag.

[2] ∓ = fraglich,
± = beginnende Flockung nach ½ h,
\+ = deutliche Flockung im 1. Gläschen,
++ = „ „ „ 1. und 2. Gläschen, usw.

[3] ± = rotviolett,
\+ = rot im 1. Gläschen,
++ = „ „ 1. und 2. Gläschen,
+++ = „ „ 1., 2. und 3. Gläschen, usw.

Tabelle 1 zeigt, daß alle normalen Liquoren negative *Takata-Ara*-Reaktion ergaben, in Übereinstimmung mit sämtlichen anderen Reaktionen außer *Pándy*, der in 2 von 6 Fällen schwach positiv ausfiel.

Von den *6 metaluetischen* Liquoren zeigten alle die charakteristische *Takata*-Kurve, in einem Fall sogar auffallend stark. Bemerkenswert ist in diesem Fall der deutliche Parallelismus der *Weichbrodt*schen Reaktion. Auch in anderen Fällen ist dieser Parallelismus, auf den schon die japanischen Forscher aufmerksam gemacht haben, ausgesprochen (50, 59, 70). In einem Falle (47) trat neben starker Flockung auch Verfärbung im ersten Röhrchen auf. Dieser Befund ist theoretisch von Bedeutung, und wird deshalb kurvenmäßig wiedergegeben (Abb. 1).

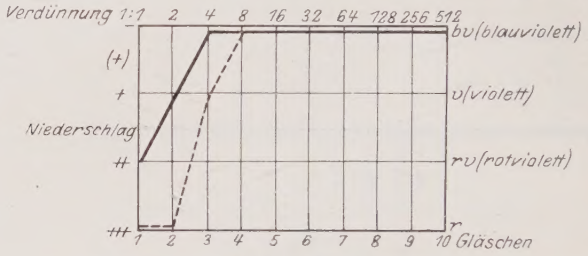

Abb. 1. Fall 47.

Fall 46 wies bei vollständig normaler Goldsolkurve[1] schwach positive *Takata*-Reaktion auf.

Auch die Untersuchungen an meningitischen Liquoren lieferten wie früher eindeutige Befunde. Die Verfärbung im unverdünnten Liquor (Gläschen 1) ging stets über Rotviolett hinaus. In 6 von 7 Fällen trat eine Flockungszacke auf, die sich meist auf das zweite bis dritte, in einem Falle auch auf das vierte Röhrchen erstreckte. Niemals aber flockte unverdünnter Liquor aus. Als Beispiele dienen Fall 54b und Fall 55 (Abb. 2 und 3).

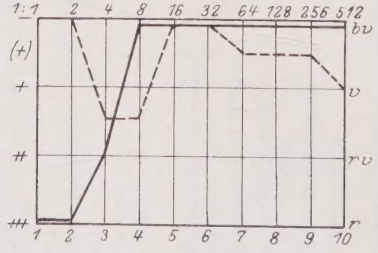

Abb. 2. Fall 54b.

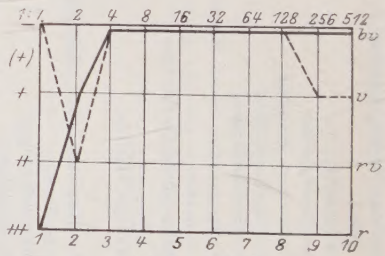

Abb. 3. Fall 55.

[1] Die Goldsolkurve ist nur an einigen Liquoren ausgeführt und deshalb in der Tabelle unberücksichtigt gelassen. Das Sol ist nach der *Eicke*schen Vorschrift, modifiziert nach *Oetiker*, bereitet (Lit. siehe frühere Mitteilung).

Bei *nichtluetischen organischen Hirnaffektionen* fällt die *Takata-Ara*-Reaktion bald negativ, bald positiv aus, und zwar im Sinne beider Typen. *Jakobsthal* und *Joel*[1] fanden ähnliche Resultate in je einem Falle von Urämie, Hirntumor, Spondylitis mit einseitiger Facialislähmung, Ostitis fibrosa des Schädels und in 2 Fällen von Hirnarteriosklerose. In allen diesen Fällen handelt es sich um metaluetischen Reaktionstyp. In einem Falle der genannten Autoren von Meningitis epidemica, der sonst immer meningitischen Typus im Liquor aufgewiesen hatte, wurde in der Reconvaleszenz plötzlich der metaluetische Typus positiv.

In den vorliegenden Fällen traten neben negativen Resultaten beide Reaktionstypen auf. Im allgemeinen wiegt bei exsudativ-transsudativen Prozessen sowie bei hämorrhagischem Liquor *meningitischer* Kurventypus vor. So fand sich Rotfärbung bei Hirnabsceß, Hirnödem, Sinusthrombose, Rückenmarkstumor, Ventrikelblutung und Pachymeningitis haemorrhagica. Der positive *metaluetische* Typus bei Tumor cerebri, epidemischer Encephalitis[2] Hirnödem, Poliomyelitis, Santoninintoxikation ist nicht durchwegs verständlich. Wohl kommen degenerative Prozesse in der Hirnsubstanz, wie sie sich bei der Paralyse finden, auch bei zerfallenden Hirntumoren vor und lassen sich als toxische Wirkungen bei der Santoninvergiftung denken. Auch bei der Encephalitis, besonders der chronischen, und bei der Poliomyelitis, gehört der Untergang von Nervengewebe zum pathologisch-anatomischen Bild. Bei anderen Fällen aber, wie Hirnödem, Spondylitis, Ostitis fibrosa des Schädels oder Meningitis epidemica, stehen solche Prozesse zum mindesten nicht im Vordergrund. Es ist also nicht möglich, eine gemeinsame pathologisch-anatomische Grundlage für den metaluetischen Reaktionstyp zu finden. Die Erklärung dieses Typus durch degenerativ-alterative Vorgänge in der Hirnsubstanz trifft in vielen, aber nicht in allen Fällen zu.

Schließlich kann die Frage gestellt werden, ob die neue Reaktion neben den klassischen Untersuchungen des Liquors auf Druck, Zellenzahl, *Wassermann*sche Reaktion, *Pándy*, *Nonne* und ev. noch Goldsolreaktion überhaupt notwendig ist, d. h. ob sie neue diagnostische Möglichkeiten besitzt. Die *Lange*sche Kolloidreaktion zum Beispiel war seinerzeit ein diagnostischer Fortschritt, erstens wegen der höheren Empfindlichkeit gegenüber den einfachen Eiweißreaktionen, und zweitens wegen der Ausbildung verschiedener Kurventypen für Paralyse, Meningitis und in gewissem Sinne auch für Tabes. Ersteres trifft für die *Takata-Ara*-Reaktion nicht zu. Ein Vergleich auf der Tabelle mit dem übrigen Reaktionsspektrum zeigt, daß die neue Kolloidreaktion

[1] l. c., S. 95.

[2] Auch *Takata* und *Ara* haben in ihrer Tabelle einen Fall von Encephalitis mit ähnlicher Reaktion.

in keinem Falle von sicher verändertem Liquor *isoliert* positiv ausfiel, sondern stets dem Gesamtbilde der übrigen Eiweißreaktionen parallel ging, wenn unter diesen auch zuweilen die eine oder andere versagte. Auch die scharfe Trennung von normal und pathologisch geht nicht über das hinaus, was das Gesamtresultat der übrigen Liquorreaktionen ergibt. Aber die Ausbildung verschiedener diagnostisch wertvoller Kurventypen ist noch ausgesprochener als bei der Goldsolreaktion. Bei letzterer ist es der Flockungsbereich, der an verschiedenen Punkten der Kurve auftreten kann. Bei der Reaktion der japanischen Forscher aber sind es zwei wesensverschiedene Faktoren, Farbe und Flockung, welche die beiden Kurventypen unterscheiden. Das ermöglicht eine klarere Differenzierung und eine leichte Ablesbarkeit. Die Tabelle zeigt die scharfe Trennung der beiden Typen entsprechend dem klinischen Krankheitsbild, was bei der Goldsolreaktion nicht immer der Fall war[1]. Auch aus diesen Gründen scheint uns die *Takata-Ara*-Reaktion trotz ihrer etwas geringeren Empfindlichkeit imstande, die Goldsolreaktion praktisch zu ersetzen.

Wie schon *Eskuchen*[2] bemerkt hat, darf auf den positiven Ausfall *einer* Liquorreaktion keine Diagnose gestellt werden, sondern erst das „Reaktionsspektrum" erlaubt eine wahrscheinliche Diagnosestellung. Dabei ist es wichtig, daß möglichst wesensverschiedene Liquorreaktionen dieses Spektrum zusammensetzen, die die pathologischen Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit von mehreren Seiten beleuchten. Ein notwendiger Bestandteil dieses Spektrums ist eine Kolloidreaktion mit verschiedenen Kurventypen, weil diese diagnostische Differenzierung durch keine andere Liquorreaktion geliefert werden kann. Diese Aufgabe scheint uns die *Takata-Ara*-Reaktion befriedigend zu erfüllen.

Einige Fälle mögen dies erläutern: Fall 41 wurde als paralyseverdächtig eingewiesen und zeigte auch verschiedene dementsprechende Symptome. *Nonne* war negativ, die *Zellenzahl* normal, aber ein deutlich positiver *Pándy* und die schwach positive *Wassermann*-Reaktion im Blut erlaubten nicht, die Verdachtsdiagnose P.P. auszuschließen. Eine völlig negative *Takata*-Kurve sprach dagegen, und die Katamnese bestätigte bisher die Diagnose „funktionelle Schwäche".

Bei Fall 59, der vor mehreren Jahren von einer beginnenden Tabes anscheinend geheilt worden war, bestand die Frage, ob die neu aufgetretenen Kreuzschmerzen als tabisch aufgefaßt werden sollten. Der *Wassermann* war in Blut und Liquor negativ, die Eiweißreaktionen aber großenteils positiv. Die negative *Takata*-Reaktion unterstützte die Diagnose „Lumbago rheumatica", die auch besser zum klinischen Bilde paßte, und die Kreuzschmerzen besserten sich auf Salicylmedikation.

[1] Vgl. Fall 16, 17, 34 unserer früheren Mitteilung.
[2] *K. Eskuchen*, Die Lumbalpunktion. Berlin 1919.

Fall 68 wurde als Epilepsie eingeliefert. Der negative Ausfall der *Nonne*- und *Pándy*-Reaktion und der *Cytodiagnostik* paßten zum klinischen Bild (vgl. auch Fall 76). Die 2 Tage später angestellte *Weichbrodt*sche und *Takata-Ara*-Reaktion ließ noch irgendeine Komplikation vermuten. Tatsächlich fiel auch der daraufhin angestellte *Wassermann* positiv aus. Leider konnte dieser Fall nicht weiter verfolgt werden.

II. Experimenteller Teil.

Wie schon *Takata*[1] bemerkt, ist seine Reaktion keine eigentliche Kolloidreaktion, d. h. das benutzte Reagens ist keine kolloidale Lösung. Das kolloidale Reagens wird durch die Gegenwart des Liquors gebildet. Versetzt man Sublimatlösung mit einem Tropfen 10proz. Sodalösung, so entsteht ein ziegelroter Niederschlag von Quecksilberoxychlorid. Die abgespaltene Kohlensäure bleibt als $NaHCO_3$ gebunden. Dieses $NaHCO_3$ fällt seinerseits in der Sublimatlösung Quecksilberoxychloride, je nach dem beiderseitigen Mengenverhältnis Di-, Tri- oder Tetraoxychloride aus[2]. Dabei spielt nicht die absolute Menge an Alkali, sondern, wie durch Reihenversuche festgestellt wurde, die Alkalikonzentration des Gemisches eine Rolle. Das Fuchsin begünstigt die Fällung, indem schon bei viel geringerer Alkalikonzentration ein Niederschlag von Quecksilberoxychloriden auftritt, der durch das Fuchsin blauviolett gefärbt wird. Zur sichtbaren Ausfällung des HgO bedarf es auch einer minimalen $HgCl_2$-Konzentration. Bei der $HgCl_2$-Konzentration, wie sie in der *Takata-Ara*-Reaktion vorliegt — etwa 0,06% — erzeugt ein Tropfen 10% Na_2CO_3 nur bei Fuchsinanwesenheit einen eigentlichen, feinkörnigen Niederschlag; ohne Fuchsin ergibt die Lösung nur weißbläuliche Opaleszenz. Hier zeigt sich wieder als spezifische Wirkung des Fuchsins die Beschleunigung der Auskristallisation der HgO-Teilchen, auf die schon *Takata* aufmerksam gemacht hat.

Durch die Anwesenheit des Liquors als Schutzkolloid wird die Ausfällung der Quecksilberoxydverbindungen gehemmt. Wir haben also eine kolloidogene Wirkung vor uns, ähnlich wie z. B. bei Gegenwart von Gelatinelösung aus Bleichlorid durch Einleiten von Schwefelwasserstoff nicht Bleisulfid ausgefällt wird, sondern eine klare kolloidale Lösung von Bleisulfidhydrosol entsteht[3]. In unserem Falle bildet sich nach *Takata*, statt des HgO-Niederschlages, ein Quecksilberoxydsol. Das Fuchsin gibt mit diesen Kolloidpartikelchen eine blaue Adsorptionsverbindung ein. Bei Gegenwart von viel Schutzkolloiden (Meningitischer Liquor) werden die HgO-Teilchen nicht groß genug, um das Fuchsin zu adsorbieren. Die Lösung erscheint dann rot. Bei Ab-

[1] l. c., S. 94.

[2] Vgl. *E. Schmidt*, Pharmaz. Chemie **1**, 2, 644. 5. Aufl.

[3] *E. Joel*, Klinische Kolloidchemie. Dresden und Leipzig 1923.

wesenheit von Schutzkolloiden ist das Sol unbeständig oder wird gar nicht gebildet, es tritt blaue Ausfällung ein. Es hängt offenbar teilweise von der adsorbierten Menge des Fuchsins und diese wieder von der Dispersität der Eiweißkörper ab, ob eine Rotfärbung oder ein blauer Niederschlag entsteht. Der physikalisch-chemische Vorgang ist dabei nicht klar. Der Einfluß verschiedener *Alkalikonzentration* auf den Reaktionsverlauf ist relativ klein, stärkere Na_2CO_3-Konzentration hemmt die Rotfärbung und die Globulinflockung in geringem Grade.

Die charakteristischen Veränderungen, die durch Verdünnung oder durch pathologische Beschaffenheit der Cerebrospinalflüssigkeit in dem normalen, blauvioletten Liquorsolgemisch auftreten können, sind:

1. Rotfärbung.
2. Ausflockung in den ersten Gläschen bei blauvioletter Lösung.
3. Blaue, feinkörnige Ausfällung in den starken Verdünnungen.
4. Eine isolierte Flockungszacke im zweiten bis vierten Röhrchen, entsprechend einer Liquorverdünnung von $^1/_2$—$^1/_8$.

Es ist in folgendem versucht, Einblick in den Mechanismus der Entstehung dieser Reaktionsformen zu gewinnen. Seit der Entdeckung der Phase I blieb die Frage nach den Eiweißverhältnissen des Liquors die wichtigste. Durch die Methoden von *Kafka*[1] und neuerdings von *Jakobsthal* und *Joel*[2] sind die Fragen des Eiweißquotienten und der absoluten Eiweißmengen ziemlich geklärt. Unsicher ist aber die Zusammensetzung des Niederschlages, der bei den Reaktionen von *Nonne*, *Pándy*, *Ross-Jones* und *Weichbrodt* entsteht. Die Globulinnatur des Niederschlages bei Halbsättigung mit Ammonsulfat wurde von manchen Autoren bezweifelt. *Lange*[3] hielt auf Grund chemischer Untersuchung die Globuline für den geringsten Teil der Globulinfraktion, und *Bertelson* und *Bisgaard*[4] halten die Anwesenheit von mindestens drei wesensverschiedenen Eiweißarten im Liquor für wahrscheinlich, „wovon allenfalls zwei in Phase I gefunden werden können. Die Hauptmenge in Phase I ist häufig offenbar ein nicht globulinartiger Stoff". Auch *Zaloziecki*[5] lehnt die Bezeichnung „Globulin"proben ab, bei denen auch andere Eiweißstoffe, z. B. Proteide, gefällt werden sollen. Tatsächlich fanden *Halliburton* und *Mott*[6] auf chemischem Wege Nucleoproteid im Liquor, und *Williamson*[7] bekam nicht nur bei Paralyse, sondern auch bei anderen Geisteskrankheiten Nucleoproteidreaktion

[1] *V. Kafka*, Klin. Wschr. **5**, 44, 2068 — Z. Neur. **106**, 1/2 (1926) — Klin. Wschr. **7**, 5.

[2] l. c., S. 95.

[3] *C. Lange*, Z. Chemother. **1**.

[4] *E. Bertelson* und *A. Bisgaard*, Z. Neur. **4**, 327 (1911).

[5] *Zaloziecki*, Dtsch. Z. Nervenheilk. **48**.

[6] *Halliburton* und *Mott*, Phil. Trans. roy. Soc. London **1910**.

[7] *Williamson*, J. ment. Sci. **1909**.

in der Cerebrospinalflüssigkeit. *Bertelson* und *Bisgaard*[1] glauben, daß die Phase I auf einer albumoseartigen Substanz mit Beimischung größerer oder kleinerer Mengen globulinartiger Substanz beruhe. Das Problem der chemischen Zusammensetzung der Liquoreiweißkörper ist so wenig gelöst, wie dasjenige der komplexen Eiweißkörper überhaupt. Jedenfalls aber wird die Globulin-*Fraktion* für alle Eiweißreaktionen, außer *Pándy*[2], sowie für die Goldsolflockung bei Tabes und Paralyse verantwortlich gemacht und scheint auch für den positiven Ausfall der metaluetischen *Takata*-Kurve eine wichtige Rolle zu spielen. *Lange*[3] hielt die Lage der Meningitiszacke in der Goldkurve für den Ausdruck der Eiweiß-*Mischung*, die *Tiefe* der Zacke hingegen sollte auf dem Eiweiß-*Quantum* beruhen. Aber die quantitative Bestimmung der Liquorproteine stieß auf große methodische Schwierigkeiten, so daß z. B. *Klien*[4] den Albumin-Globulinquotienten auch bei pathologischen Liquoren mit absoluter Eiweißvermehrung für konstant hielt. Die Untersuchungen *Bisgaards*[5] und vor allem *Kafkas*[5] auf Grund neu ausgearbeiteter Methoden zeigten aber, daß der Eiweißquotient bei den verschiedenen pathologischen Zuständen charakteristischen Veränderungen unterworfen ist. Nach *Kafka* nimmt der Quotient $\frac{\text{Globuline}}{\text{Gesamteiweiß}}$, der bei normalem Liquor gering ist, über Lues cerebri und syphilitische Meningitis bis zur Paralyse stetig zu, während er bei den nicht luetischen Meningitiden relativ klein ist. Die neuesten Untersuchungen von *Jakobsthal* und *Joel*[5] führten nach einer anderen Methode zu ähnlichen Resultaten. Aber gerade ein Blick auf die Tabellen der letztgenannten Forscher lehrt, daß die diagnostische Bedeutung dieser Resultate beschränkt ist, indem z. B. von 11 Paralysefällen 4 sehr kleine Globulin-Albuminquotienten aufwiesen, sich in dieser Beziehung also nicht von einer Meningitis unterschieden[6]. Der Eiweißquotient hat daher

[1] *E. Bertelson* und *A. Bisgaard*, Z. Neur. **4**, 327 (1911).

[2] *Zaloziecki* (l. c.) hält Pándy für eine allgemeine Eiweißreaktion, bei der neben den Globulinen auch die Albumine eine Rolle spielen. Wir haben dies an unserer Albumin- und Globulinlösung geprüft, indem wir mit fallenden Konzentrationen die Eiweißproben nach *Pándy*, *Nonne* und *Weichbrodt* anstellten. Alle reagierten stark auf Globulin. Positive Reaktion erhielten wir bei *Pándy* und *Weichbrodt* schon bei einer Konzentration von 0,03%, mit der Phase I schon bei 0,02%. Auf Albumin reagierte Weichbrodt gar nicht bis zu 0,5%; diese Probe darf also als eine reine Globulinreaktion angesprochen werden. Nonne reagierte schwach auf 0,5% Albumin, *Pándy* gab schon mit 0,25proz. Lösung Opaleszenz.

[3] l. c. S. 94.

[4] *H. Klien*, Z. Neur. **14**, 97 (1913).

[5] l. c., S. 95.

[6] Man beachte übrigens, daß der Begriff des Eiweißquotienten einmal als Verhältnis von Globulin/Albumin, das andere Mal als Verhältnis Globulin zum Gesamteiweißgehalt aufgefaßt wird.

nur in Verbindung mit der Bestimmung der absoluten Eiweißmengen eine diagnostische Bedeutung. Um so größer ist aber sein Wert für das tiefere Verständnis der Eiweißreaktionen, speziell der Kolloidreaktionen.

Für solche Untersuchungen ist die *Takata-Ara*-Reaktion wegen der beiden verschiedenen Veränderungen — Farbe und Flockung — besonders geeignet. Um den Einfluß des Gesamteiweißes und des Eiweißquotienten auf den Ausfall der Reaktion zu prüfen, wurden Modellversuche mit Albumin- und Globulinlösungen angestellt.

Diese beiden Lösungen wurden nach *Reye*[1], *Pohl*[2] und *Kander*[3] aus Pferdeserum hergestellt. 5 l frisches Pferdeblut wurde 24 Stunden lang stehen gelassen, das Serum vom Blutkuchen abdekantiert und zentrifugiert. Durch 30% Ammonsulfatsättigung wurden Fibrinogen und Fibrinoglobulin niedergeschlagen und nach einigem Stehen abzentrifugiert. Die noch albumin- und globulinhaltige Lösung wurde durch

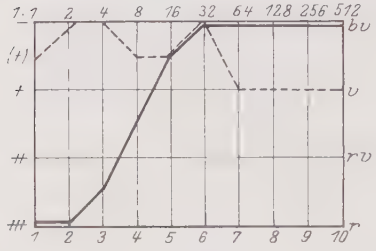

Abb. 4. Albuminkurve (½%).

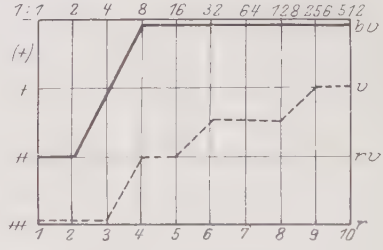

Abb. 5. Globulinkurve (½%).

entsprechenden Salzzusatz auf Halbsättigung gebracht, 8 Stunden stehen gelassen, zentrifugiert und die überstehende Lösung für die Albumindarstellung verwendet. Der Niederschlag wurde mehrmals mit 50% gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und dann in destilliertem H_2O vollständig gelöst, da die anhaftenden Ammonsulfatkristalle als Elektrolytmilieu genügen. Durch Dialyse gegen destilliertes Wasser wurde der Elektrolytgehalt auf ein Minimum gebracht, und durch ständige NaCl-Zufuhr zu der Globulinlösung während der Dialyse das Ammonsulfat größtenteils durch NaCl ersetzt. Die Lösung wurde entsprechend dem Elektrolytgehalt des Liquors auf 0,75% NaCl gebracht und nach refraktometrischer Bestimmung der Eiweißkonzentration durch geeignete Verdünnung mit 0,75% NaCl der Globulingehalt auf ½% festgesetzt. Ganz entsprechend wurde die Albuminlösung aus dem Filtrat der Halbsättigung dargestellt.

[1] *W. Reye*, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Diss. Straßburg 1898.

[2] *J. Pohl*, Arch. Pharmaz. **20**, 426.

[3] *G. Kander*, Arch. Pharmaz. **20**, 411. [1, 2 u. 3] zit. in *E. Abderhalden*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden **1**, T. 8, 477 u. 478.

Mit diesen $^1/_2$proz. Eiweißlösungen wurden analog den Liquorversuchen eine Verdünnungsreihe mit dem Quotienten 2 angestellt, wobei als Verdünnungsmittel wieder 0,4% NaCl diente. Die *Takata-Ara*-Reaktion ergaben vorstehende Kurven (Abb. 4 und 5).

Nun wurde die Reaktion mit verschiedenen Globulin-Albumin-Mischungen ausgeführt, und zwar so, daß im ersten Röhrchen stets 0,5% Gesamteiweiß sich befand. Es wurde also experimentell eine sukzessive Steigerung des Eiweißquotienten bei konstantem absolutem Eiweißgehalt herbeigeführt. Daraus resultierten folgende Kurven (Abb. 6)[1].

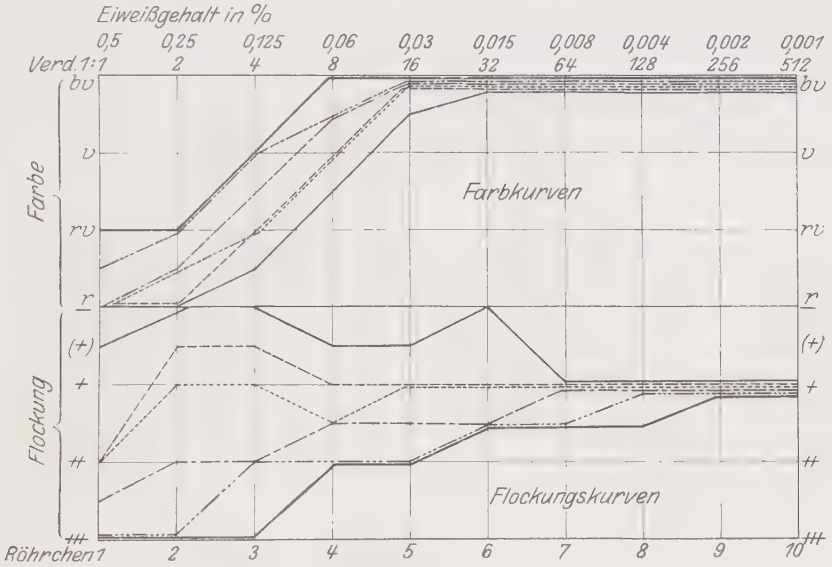

Abb. 6. Versuchsreihe mit 0,5% Alb.-Glob.-Mischung.

Erklärung: ——— Globulin (G) –·–·– 1 A/4 G –··–··– 2 A/3 G ····· 3 A/2 G – – – – 4 A/1 G ——— Albumin (A).

Auf diesen Kurven finden wir im Prinzip die vier gleichen Erscheinungen wieder, die die pathologischen Liquorkurven charakterisieren.

Die Albuminkurve zeichnet sich aus durch starke Rotfärbung in den höheren Konzentrationen, durch den Verdünnungsniederschlag in den letzten Röhrchen und durch eine geringe und auf bestimmte Konzentrationen lokalisierte Tendenz zur Dispersitätsvergröberung.

Die *Globulinkurve* ist charakterisiert durch starke Flockung entsprechend der Eiweißkonzentration, durch schwächere Farbänderung gegen Rot zu (vgl. auch Abb. 1), und durch einen ähnlichen Verdünnungsniederschlag in den letzten Röhrchen.

[1] Die (+) Flockungszacke bei reinem Albumin im 1., 4. und 5. Röhrchen stellte keinen eigentlichen Niederschlag dar, sondern nur eine verstärkte Opaleszenz, die aber wohl als Vergröberung der Kolloiddispersität zu deuten ist.

Die *Rotfärbung* ist offenbar abhängig von der Quantität des vorhandenen Eiweißes. Denn sie nimmt sowohl bei Albuminen als auch bei Globulinen mit fallender Konzentration ab. In der Albuminkurve liegt *der kritische Punkt ungefähr im fünften Röhrchen, also bei einer Eiweißkonzentration von 0,03%. Das entspricht der oberen Grenze des normalen Eiweißgehaltes im Liquor*[1]. Die wässerigen Lösungen von käuflichem kristallisiertem und pulverisiertem Blutalbumin, Eieralbumin, Protalbumose und Pepton[2] verhalten sich etwa gleich wie das besprochene Albumin. Sie unterscheiden sich aber etwas in der Farbnüance und in der kritischen Grenzkonzentration, bei der der rötliche Einschlag sichtbar ist. Die geringste Wirkung auf die Farbänderung hat von den untersuchten Stoffen das Globulin. Vergleichsversuche ergaben, daß die Globulinkonzentration ungefähr 4mal stärker sein muß als Albumin, um denselben Farbton zu erhalten. Die Farbe hängt also von der absoluten Eiweißmenge ab, wobei aber die Globulinfraktion ungleich schwächere Wirkung besitzt.

Daß die *Ausflockung* fast ausschließlich eine Funktion der Globuline ist, ist ohne weiteres ersichtlich. Sie nimmt ungefähr proportional dem relativen Globulingehalt zu. Praktisch ist die Flockungskurve des Albumins negativ (über den Niederschlag in den letzten vier Gläschen siehe unten). Die angedeuteten Flockungszacken im 1., 4. und 5. Röhrchen sind aber doch bemerkenswert. Auch in der Serumkurve spricht sich in diesem Röhrchen eine gewisse Labilität aus. Es scheint demnach auch in der Albuminfraktion ein Faktor zu bestehen, der der Schutzkraft der Albumine entgegenwirkt.

Der *Niederschlag in den vier letzten Röhrchen* hat dem Aspekt nach keinen Flockungscharakter, sondern tritt als feinkörnige Fällung auf, ähnlich wie der Niederschlag in den Kontrollversuchen mit Kochsalzlösung. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Niederschlag um den prinzipiell gleichen Vorgang wie in der Kontrolle, nämlich um eine durch Fuchsin verfärbte Ausfällung von Quecksilberoxychlorid infolge mangelnder Schutzwirkung der allzu verdünnten Proteine. Dafür spricht die schwächere Ausbildung dieses Niederschlages oder Verschiebung seines Bereiches nach rechts bei Meningitis, wo die Eiweißkonzentration bekanntlich die höchsten Werte erreicht (Abb. 7—10).

Der besprochene Mechanismus läßt sich auch an Blutserum und an mit Serum vermischtem Liquor reproduzieren. Kurve 7 ist mit unverdünntem Serum erhalten, Kurve 9 mit Serum, das mit physiologischer Kochsalzlösung bis 1% Eiweißgehalt verdünnt war (re-

[1] Nach *Grahe* und *Quincke* beträgt diese Grenze 0,05%, nach *Zaloziecki*, *Mestrezat*, *Bisgaard* 0,03%. *Kafka* setzt die obere Normalgrenze auf Grund neuerer quantitativer Bestimmungen auf 0,03% an.

[2] Alle Präparate von *E. Merck*, Darmstadt.

fraktometrisch). Abb. 8 und 10 geben die Liquorkurven einer Apoplexie mit Ventrikelblutung und einer epidemischen Meningitis wieder. Wie in den Albuminversuchen Abb. 4 S. 104 zeigt sich auch in den Kurven 7 und 9 mit Serum, daß der Umschlag von Rot in Violett bei einer ziemlich konstanten Eiweißkonzentration von etwa 0,25% erfolgt. Die Konzentration, in der gerade wieder normale blauviolette Farbe auftritt, beträgt unter Berücksichtigung verschiedener Versuche 0,06 bis 0,03%. Die Farbkurve ist also der Ausdruck der Eiweißkonzentration des Reaktionsgemisches. Es liegt der Schluß nahe, aus dem Umschlagspunkt von Rot in Violett eines Liquors auf seine Eiweißkonzentration

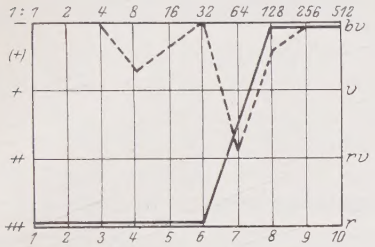

Abb. 7. Serumkurve (unverdünnt).

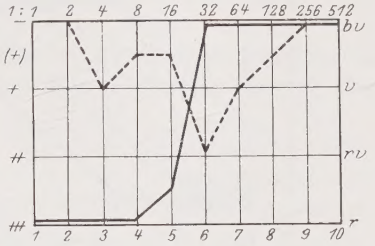

Abb. 8. Ventrikelblutung.

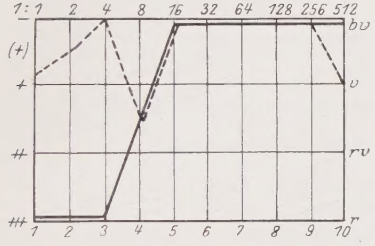

Abb. 9.
Serumkurve (auf 1% Eiweiß verdünnt).

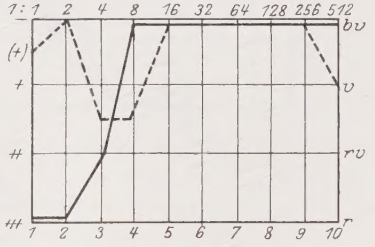

Abb. 10. Fall 54.

zurückzurechnen. Als Beispiele sind den Serummodellkurven 7 und 9 die Liquorkurven 8 und 10 beigefügt. Wenn man an diesen Liquorkurven die Berechnung durchführt, so ergibt sich bei Kurve 8 eine Eiweißkonzentration des unverdünnten Liquors von etwa 2%, bei Kurve 10 eine Eiweißkonzentration von etwa 0,5%. Die Berechnung ist nicht mehr als quantitative Schätzung, und zwar deshalb, weil die Globulinkonzentration einen 4mal geringeren Einfluß auf die Farbkurve hat.

Über die *Flockungszacke* in den Kurven 7—10 ist zu sagen, daß ihr Verlauf und ihre Lage den Flockungszacken der Meningitiskurve entspricht. Die beiden Flockungsmaxima verändern ihre Stellung zueinander nicht, sondern wandern mit steigendem Serum-, d. h. Eiweißgehalt nach rechts, treten also in jedem Fall wieder bei derselben Eiweißkonzentration auf, nämlich die erste bei ungefähr 1%, die zweite bei

ungefähr 0,1% Serum. Auf Albumin umgerechnet sind die Konzentrationen etwas geringer, dem Albuminanteil des Blutserums entsprechend. Es sind diejenigen Konzentrationen, bei denen in der Albuminkurve eine gewisse Flockungstendenz festgestellt wurde. Die Lage dieser Flockungszacken orientiert also auch über den Eiweißgehalt des Liquors.

Werden einem luetischen Liquor mit stark positiver *Takata-Ara*-Reaktion verschiedene Mengen Serum zugesetzt, so erhält man die Kurven der Abb. 11.

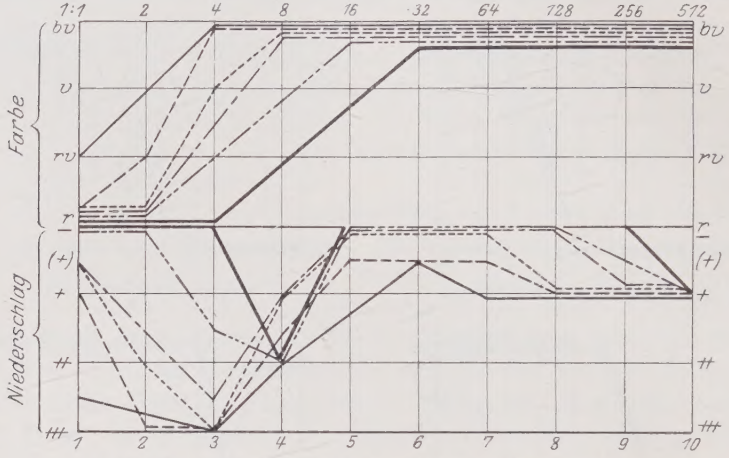

Abb. 11. Kurven von luetischem Liquor mit Serumzusatz.

Erklärung:

——— Liquor unverändert
– – – – „ + $\frac{1}{400}$ cm³ Serum
····· „ + $\frac{1}{100}$ „ „
·–·–· „ + $\frac{1}{30}$ „ „
···–··· „ + $\frac{1}{15}$ „ „
——— „ + $\frac{1}{7}$ „ „

Obwohl hier die absolute Globulinmenge nicht nur gleich bleibt, sondern noch durch Serumglobuline vermehrt wird, so wird doch bei steigendem Serumzusatz die Flockung zurückgedrängt, offenbar wegen der Schutzkraft der zugeführten Serumalbumine. Der Niederschlagsbereich wird sukzessiv eingeengt und ist schließlich nur noch als schmale Zacke im vierten Gläschen angedeutet. Dieses Röhrchen enthält die flockungslabile Konzentration von ungefähr 0,05—0,1%. Dieser Versuch ist ein weiteres Beispiel dafür, daß die Eiweißkonzentration auch die Flockung beeinflußt.

Zusammenfassung.

1. Auf Grund von weiteren 40 Fällen wird die Brauchbarkeit der Methode bestätigt. Ihr Wert liegt in der Unterscheidungsmöglichkeit von metaluetischem und meningitischem Typus.

2. Modellversuche mit aus Pferdeserum hergestellten Albumin- und Globulinlösungen lassen folgende Schlüsse über den Mechanismus der Reaktion zu:

a) Die Farbreaktion hängt vor allem von der absoluten Eiweißkonzentration ab, wobei Globuline schwächere Rotfärbung ergeben als Albumine, Albumosen und Peptone.

b) Die Ausflockung ist eine Globulinwirkung; durch Albumin wird die Flockung gehemmt.

c) Auch in der Albuminfraktion ist ein der Schutzwirkung entgegenwirkender Faktor, der bei Versuchen mit reinen Albuminlösungen nur schwach, bei Serumversuchen stärker hervortritt.

d) Der Bereich der Rotfärbung und der Flockungszacken der Albuminkurve, weniger deutlich auch diejenige des Niederschlages bei starker Verdünnung, ist an bestimmte Eiweißkonzentrationen gebunden und erlaubt eine Abschätzung der Eiweißmenge im Liquor.